MODELL ZUM STUDIUM DER PRIMÄREN UND SEKUNDÄREN FRAKTURHEILUNG

Verlaufskontrolle mit Hilfe nuklearmedizinischer Untersuchungsmethoden

Frans L. Kusuma

1981

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 26 81 77

Aus der Chirurgischen Poliklinik der
Universität München
Direktor: Prof. Dr. F. Holle
und
Aus der Klinik und Poliklinik für
Radiologie der Universität München
Direktor: Prof. Dr. J. Lissner

MODELL ZUM STUDIUM DER PRIMÄREN UND SEKUNDÄREN FRAKTURHEILUNG.
VERLAUFSKONTROLLE MIT HILFE NUKLEARMEDIZINISCHER UNTERSUCHUNGSMETHODEN.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur
Erlangung der Doktorwürde in der
gesamten Medizin an der
Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von
Frans L. Kusuma
aus Indonesien

1 9 8 1

Mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Prof.Dr.med. W.L. Brückner
Mitberichterstatter:	Prof.Dr.med. F. Holle
Dekan:	Prof.Dr.med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 5.5.1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

dedicated to my parents
with love and gratitude

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546818_0036

In erster Linie gilt mein besonderer Dank Herrn Prof. Dr. W. Brückner für die Überlassung des Themas. Auch bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Frey, der mir die Versuche und die Arbeit in der radiologischen Abteilung der Poliklinik (Direktor Prof. Dr. J. Lissner), Pettenkoferstr., ermöglichte. Herrn Dr. med. O. Hellerer danke ich für die außerordentlich hilfreiche und tatkräftige Unterstützung bei den Versuchen.
Den medizinisch-technischen Assistentinnen in der radiologischen Abteilung der Poliklinik, Pettenkoferstr., möchte ich für die gute Zusammenarbeit danken.

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung und Problemstellung
2. Physiologie und Pathophysiologie der Frakturheilung
   2.1. Die primäre Knochenbruchheilung
   2.2. Die sekundäre Knochenbruchheilung
3. Einflüsse auf die Knochenbruchheilung
   3.1. Hormone
      3.1.1. Anabolika
      3.1.2. Cortison
      3.1.3. Somatotropes Hormon
      3.1.4. Thyreokalzitonin
   3.2. Faktor XIII
   3.3. Eiweiß
   3.4. Antiphlogistika
   3.5. Kollagen
   3.6. Embryonalextrakt
4. Material und Methode
   4.1. Versuchstiere
   4.2. Methode
      4.2.1. Osteotomie
      4.2.2. Osteoscan-Injektion
      4.2.3. Röntgenuntersuchung
      4.2.4. Szintigraphie
      4.2.5. Freilegung des Knochens
      4.2.6. Aktivitätsmessung im Bohrloch
      4.2.7. Bone Mineral Content Messung
      4.2.8. Kallusdickenmessung
      4.2.9. Statistik
5. Ergebnis

5.1. Röntgenuntersuchung
5.2. Szintigraphie
5.3. Bohrlochmessung
5.4. Bone Mineral Content (BMC)
5.5. Kallusdickenmessung
6. Diskussion
7. Zusammenfassung
8. Literatur

1. Einleitung und Problemstellung

Durch die fortschreitende Technisierung am Arbeitsplatz und den ständig zunehmenden Straßenverkehr ereignen sich vermehrt Unfälle, so daß auch die Behandlung von komplizierten Frakturen mehr und mehr an Bedeutung gewinnt. Auch die Weiter- und Neuentwicklung verschiedenster Sportarten, deren Gefährlichkeit eine neue Unfallgefahrenquelle darstellt, läßt in neuerer Zeit ebenfalls Untersuchungen über die Wund- und Knochenbruchheilung in den Vordergrund der experimentellen Forschung rücken.
Die sachgemäße Behandlung nach eingetretener Fraktur entscheidet vielfach über die spätere vollständige Wiederherstellung der Funktion. Eine falsche Behandlung kann eventuell nicht nur zu lebenslanger Invalidität des Patienten, sondern auch zur Beeinträchtigung des sozialen und psychischen Zustandes führen. Eine optimale Therapie kann aber nur durch den experimentellen Vergleich aller zur Verfügung stehenden Behandlungsmethoden ermittelt werden. Besonders bei Frakturen der langen Röhrenknochen beeinflußt eine primäre oder sekundäre Frakturheilung ohne Komplikationen die weitere Funktionstüchtigkeit der Knochen. Reparative Prozesse der Knochenbruchheilung (31) und ihre Beeinflußbarkeit durch verschiedene exogene Faktoren (6, 14) wurden bisher immer wieder an unterschiedlichen experimentellen Modellen untersucht. Radiologische (14), physikalische (6) und histometrische (30, 31, 35) Methoden führten hierbei nur zu qualitativen oder

höchstens halbquantitativen Aussagen.
In der vorliegenden Arbeit wird eine leicht reproduzierbare quantitative Methode zum Studium der primären und sekundären Frakturheilung ohne medikamentöse Einflüsse am Tiermodell vorgestellt.

2. Physiologie und Pathophysiologie der Frakturheilung

Eine über die normale Belastbarkeit hinausgehende Kraft führt am Knochen zu einer Substanzzerstörung durch Kontinuitätsunterbrechung. So entstehen zwei oder mehrere Bruchstücke, sogenannte "Fragmente". Wie bei jeder Defektheilung versucht das Körpergewebe, die entstandene Wunde durch Gewebsneubildung zu überbrücken. Das geschieht bei einer normalen Wundheilung mittels bindegewebiger Narben, das heißt, mit unspezifischem, zunächst undifferenziertem Gewebe (3, 15).

Der entscheidende Unterschied zwischen Wund- und Knochenbruchheilung besteht darin, daß die Frakturheilung zu einer restitutio ad integrum nicht nur in funktioneller, sondern auch in struktureller Hinsicht führen soll. Die Wundheilung der meisten Gewebearten endet mit Narbenbildung, wobei das neu gebildete Gewebe funktionell meist nicht unterlegen ist, histologisch aber einen anderen, eben den Bindegewebecharakter beibehält (3, 15).

Ist bei der Fraktur die Kontinuität des Knochengewebes durchtrennt, so bildet sich zuerst ein Frakturspalt aus den eröffneten Blutgefäßen des Knochenmarks, des Knochens und des Weichteilmantels ein Hämatom. Nach der Gerinnung wird dieses durch Granulationsgewebe ersetzt.

Der Frakturspalt ist zu diesem Zeitpunkt, innerhalb von zwei bis acht Tagen, von einem gefäßreichen Bindegewebe ausgefüllt (sogenannter bindegewebiger Kallus, 15).

Als Besonderheit proliferieren aber gleichzeitig auch die Bindegewebszellen des durchtrennten Periostes und Endostes, die zur Bildung einer knorpeligen Grundsubstanz fähig sind, so daß Inseln und Brücken von Knorpelgewebe entwickelt werden. Die periostalen und endostalen Mesenzymzellen produzieren bereits frühzeitig osteoide Grundsubstanz. Da vor allem die Periostzellen hierzu befähigt sind, werden knorpelhaltige Verbindungsbrücken zwischen den Frakturenden, insbesondere an der Außenseite der getrennten Knochenstücke, also im Bereich der Kompakta, gebildet (sogenannter knorpeliger Kallus). Dieser Knorpel verkalkt und wird abgebaut, wobei Kapillarsprossen mit Riesenzellen den kalzifizierten Knorpel ersetzen, wie wir es aus der Embryologie bei der Bildung von Ersatzknochen kennen. Von Periost und Endost abstammende Mesenzymzellen entwickeln sich zu Osteoblasten, bilden Osteoid und verwenden die resorbierten Mineralsalze (Hydroxylapatit) zur Einlagerung und Knochenneubildung. Dieses Stadium der Frakturheilung und die Knochenneubildung werden provisorischer Kallus genannt (innerhalb der ersten vier Wochen), da auch in diesem Stadium der Heilungsprozeß noch nicht abgeschlossen ist. Die nun schon knöcherne Verbindung der Frakturenden wird noch einmal durch Osteoklasten abgebaut und dann durch Osteoblasten zu neuem Knochen aufgebaut. Erst die heraus erfolgende Knochenbildung entspricht der endgültigen Wiederherstellung des Knochens nach einer Fraktur.

Sind die Frakturenden zu weit voneinander entfernt und disloziert, so kann eine Vereinigung nicht stattfinden. Die Frakturenden bleiben beweglich. Es entsteht eine sogenannte Pseudarthrose. Wird durch zusätzliche Reizung, etwa Infektionen oder vorzeitige Belastung , der Umbildungsvorgang vom knorpeligen über den provisorischen bis zum endgültigen Kallus verlängert, werden zu viel knorpelig umgewandelte Periostzellen gebildet. Diese werden letztlich auch zu Knochen umgewandelt, aber weit über die Norm hinaus entwickelt. An der Frakturstelle ist damit überschüssiger Kallus gebildet, der zu wulstigen Auftreibungen führt. Ein derartiger Kallus wird als Callus luxurians bezeichnet (15).

2.1. Die primäre Knochenbruchheilung

Man spricht von einer Knochenheilung "per primam intentionem" (bone healing by primary intention), wenn röntgenologisch eine Kallusbildung fehlt. Die Begriffe "per primam" bzw. "per secundam" haben nichts mit entsprechenden Begriffen der Wundheilungsvorgänge gemeinsam. Es soll zum Ausdruck gebracht werden,daß eine Fraktur sowohl ohne als auch mit einer Kallusbildung ausheilen kann. (8).
SCHENK und WILLENEGGER (1963) konnten am osteotomierten Hunderadius zeigen,daß bei einer perfekt reponierten und durch Kompressionsplatte stabil fixierten Fraktur im Bereich der plattennahen Frakturlinie allein die Osteone die Träger des Heilungsvorganges sind und daß sich in der Fraktur keine defektausfüllende Reaktion abspielt.
In der plattenfernen Korticalis hingegen verbleibt meistens ein gewisser Abstand der beiden Fragmente voneinander.

Dementsprechend unterscheidet sich auch das histomorphologische Bild in diesen Bereichen. Man spricht einmal von der Kontaktheilung, das andere Mal von Spaltheilung. Gemeinsame Voraussetzungen für diese beiden Möglichkeiten der primären Knochenbruchheilung ist die absolute mechanische Stabilität (8).

Die Kontaktheilung erfolgt als einphasiger Prozeß. Die Resorption an den Fragmenten bleibt aus, so daß ein perfekter Kontakt erhalten bleibt. Durch diesen

Kontakt wird das Eindringen von Blutgefäßen und Bindegewebe in den Frakturspalt verhindert. Durch longitudinal regenerierende Osteone findet eine Verzahnung der Bruchstücke miteinander statt. Wichtigstes Element eines solchen Heilvorganges ist das regenerierungsfähige Osteon mit seinem typischen Aufbau.

Durch Tetrazyklinmarkierung hat SCHENK (1972) nachgewiesen, daß die Geschwindigkeit für das longitudinale Vorrücken etwa 100 µ pro Tag beträgt. (8).

Die Spaltheilung ist ein zweiphasiger Prozeß. Er wird eingeleitet durch die Plombierung der verbliebenen Spalte mit primär gebildetem Knochen bei absoluter mechanischer Ruhe. Vom Periost und vom Markraum her, manchmal auchvon den Haver'schen Kanälchen aus, wachsen Gefäße in den Spalt ein. In Begleitung der Blutgefäße liegen perivasculäre, wenig differenzierte Zellen, von denen angenommen wird, daß sie die Stammzellen der Osteoklasten sowie der Osteoblasten darstellen. Es muß betont werden, daß der im Spalt entstandene Knochen nicht über den Weg der Knorpel- oder Bindegewebsbildung entsteht, sondern daß es sich um eine primär knöcherne Plombierung des Spaltes handelt. Die Spaltbildung setzt unter stabilen Verhältnissen bereits kurze Zeit nach der Verletzung ein und kann ohne vorausgehende Resorptionstätigkeit mit der Bildung von Knochen beginnen. In einer zweiten Phase erfolgt nun auch hier der longitudinale Durchbau der Frakturzelle durch wachsende Osteone von einem Fragmentende

zum anderen. So erfolgt eine Verzahnung beider Bruchstücke (8, 15, 31).

Die Appositationsrate, das heißt, die von den Osteoblasten pro Tag deponierte Schicht aus neuen Knochenlamellen wurde nach mehrfacher Tetrazyklinmarkierung durch FROST (1963) auf ca. 1 µ pro Tag berechnet. Durch mehrmalige Fluoreszenzmarkierung konnten auch Werte für das tägliche Vorrücken der Osteoklasten berechnet werden. Diese Strecke beläuft sich auf 30 - 100 µ pro Tag (19, 31, 32).

Bei einer durch Schrauben- oder Plattenosteosynthese stabil versorgten Fraktur laufen beide oben beschriebenen Formen der primären Knochenbruchheilung nebeneinander ab. Die Ergebnisse und die Festigkeit einer solchen primären Heilung sind davon abhängig, wie viele Osteone in einer bestimmten Zeit regenerieren (1, 8). Wenn bei einer Fraktur nach stabiler Fixierung und Reduktion des Fragmentabstandes die Spaltweite unter 1 mm liegt, dann läuft die primäre Knochenheilung wie folgt ab:

a. Die Latenzzeit, in der zunächst die Stammzellen für die am Umbau beteiligten Elemente mobilisiert werden, und Resorption und Formation im Sinne einer programmierten Sequenz dann in Gang gesetzt werden, ist kurz. Bereits innerhalb von Stunden sprossen Blutgefäße und Fibrozyten in den Defekt ein (20, 31, 33).

b. Eine Resorptionsphase, in der durch die Osteoklastenaktivität die knöcherne Interzellulärsubstanz resorbiert wird, fehlt. Man sieht keine Zeichen eines osteoklastischen Abbaus in Form von Howship'schen

Lakunen (20, 31, 33).

c. Die Knochenheilung setzt bereits nach ein bis zwei Tagen mit dem Erscheinen von Osteoblasten auf der Wandung des Defektes und entlang der Bruchfläche ein (20, 31, 33).

d. Die primär einsetzende Knochenbildung liefert in den meisten Fällen zuerst nicht Lamellenknochen, sondern primitiven Faserknochen. Diese Schicht erreicht bei kleinen Defekten allerdings eine Dicke von mehr als 10 - 15 µ. Erst nach dem Ausgleichen der von den Osteoklasten zurückgelassenen Mikrounebenheiten setzt auch hier die Produktion von Lamellenknochen ein (20, 31, 33).

Bei größeren Defekten kommt der Faserknochenbildung auch die Aufgabe zu, in kurzer Zeit größereRäume für das anschließende Auffüllen mit Lamellenknochen aufzubauen (20, 31, 33).

e. Die primären Ossifikationsvorgänge erinnern in ihrem Reaktionsmuster stark an die embryonalen und fetalen Formen der Knochenbildung. In der Tat zeigt sich bei dieser Gewebsdifferenzierung eine auffallende Adaptationsfähigkeit an die mechanische Situation, die je nach lokalen Bedingungen durch Faserproduktion oder durch Knorpelbildung beantwortet wird (31).

Die primäre Ossifikation stellt somit eine von den Umbauvorgängen völlig verschiedene Form der Knochenbildung dar. Sie ist nicht Umbau, sondern eine echte Neubildung in bisher nicht von Knochengewebe eingenommenen Räumen (31).

2.2. Die sekundäre Knochenbruchheilung

Die Knochenbruchheilung mit röntgenologisch sichtbarer Kallusbildung bezeichnet man als "sekundäre Knochenheilung" (bone healing by secondary intention, (8). Man findet diese Form bei konservativen, funktionellen und auch bei verschiedenen Behandlungsmethoden. Sie kommt nach Knochenmarksnagelung und nach Adaptations-osteosynthese vor. Die Kallusbildung setzt vom Frakturspalt entfernt ein und geht paraossalem Gewebe aus. Man findet also Kallusbildung periostal und im Markraum, Bindegewebs- und Faserknorpelbildung hingegen im interfragmentären Bereich. Der enorm gesteigerte innere Umbau der substantia compakta entspricht einer Revitalisierung, so daß hierdurch die Heilung entscheidend beeinflußt wird. Die Knochenbildung geht entlang dem aufgebauten fibrokartilaginären Gewebe weiter. Sie läßt sich weitgehend mit den embryonalen Verhältnissen der desmalen Ossifikation vergleichen (1, 8). Die mechanische Beanspruchung induziert auf der Zugseite eine Bindegewebsbildung, auf der Druckseite dagegen eine Knorpelbildung. Eine instabil fixierte Fraktur ist kleinen Bewegungen ausgesetzt, die dazu führen, daß das Blastem, welches sichaus dem osteogenetischen Gewebe entwickelt hat, einer fortwährend mechanischen Beanspruchung ausgesetzt ist. Die Folge ist, daß Knochenbildung unter diesen Umständen nur in einer bestimmten Entfernung von der Unruhezone aus möglich ist. Erst allmählich erfolgt der Ersatz dieses intermediären Gewebes durch Knochenmaterial (8).

3. Einflüsse auf die Knochenbruchheilung

Die Form und die Lokalisation, der Grad der Dislokation, die Nebenverletzungen und das Alter sowie der klinische Zustand des Patienten bestimmen den normalen Knochenbruchheilungsverlauf. Neben Anaemie oder Hypoproteinaemie können System- oder Stoffwechselerkrankungen zu einer Störung der Frakturheilung führen (3, 36).

Eine ungestörte Knochenbruchheilung setzt voraus:

a. Gute Vaskularisation im Knochen und in den Weichteilen.

b. Mechanische Ruhe, das heißt, Neutralisation aller Störkräfte wie Scherkräfte, Zug und Instabilität aller Art. Senkrecht auf die Fraktur einwirkende Druckkräfte begünstigen die Frakturheilung, da sie eine immobilisierende Wirkung haben.

c. Fehlende Infektion

Anhaltende Instabilität ist die häufigste Ursache für ausbleibende Frakturheilung. Am meisten gefährdet sind kurze Schräg- und Querbrüche. An der Stelle der dauernden Unruhe bleibt die Kallusbildung aus. Zwischen den Fragmenten kommt es lediglich zu fibröser Verbindung. Es resultiert eine Pseudarthrose (3, 36).
Man unterscheidet zwischen hypertrophischer und atrophischer Pseudarthrose (1). DIe hypertrophische

Form zeigt im Röntgenbild eine elefantenfuß-artige Verbreiterung der Fragmentenden, die auf eine Knochenauflagerung beruht und nur dann entsteht, wenn die Vaskularisation ausreichend ist. Bei ungenügender Vaskularisation und teilweise nekrotisch gebliebenem Knochen bleiben die Fragmentenden reaktionslos und charakterisieren das Bild der atrophischen Pseudarthrose (1).

3.1. Hormone

3.1.1. Anabolika

PERSCHIN und LAWRISCHEWA (1969) haben durch Tierexperimente festgestellt, daß Anabolika nicht nur die Eiweißsynthese verstärken, sondern auch eine günstige Wirkung auf die Reparationsvorgänge des Knochens ausüben. Sie normalisieren die gestörte Durchblutung bei den dislozierten Frakturen mit unfixiereten Bruchstücken und bei erheblichen Knochendefekten (24).

ALLGÖWER (1967) sah ebenfalls ein positives Ergebnis der Beeinflussung von Knochenbruchheilung mit Androgenen, insbesondere mit anabolen Hormonen (2).

Die Schlußfolgerung von den Versuchen ist:

a. Die Anwendung eines Anabolikums im Tierexperiment verhindert die nach Frakturen ausgeprägte Zirkulationsstörung und damit verbundene nekrotische Veränderungen (24).

b. Anabolika fördern eine schnellere Bildung der Osteoblasten mit der ihnen eigenen Fähigkeit, die RNS zu kumulieren, was eine für die Knochenneubildung fördernde Proteinsynthese bedeutet (24).

c. Anabolika tragen zu einer vollen organtypischen Knochenregeneration in der 5. bis 6. Woche bei.

In der Kontrollgruppe findet zu dieser Zeit keine organspezifische Regeneration des Knochengewebes statt (24).

3.1.2. Cortison

Cortison hemmt die Glukoseverwertung der peripheren Gewebe und erhöht die Gluconeogenese aus Aminosäuren. Dadurch kommt es zu einem verminderten Aufbau von Eiweiß und der Eiweißbestandteile des Körpers (eiweißkatabole Wirkung). Statt dessen steigt der Blutzuckerspiegel und die Glykogenbildung in der Leber. Cortison fördert die renale Calciumausscheidung und reduziert zugleich die enterale Calciumresorption. Cortison hemmt nicht nur das Wachstum und alle Reaktionen des mesenchymalen Systems, sondern es erhöht auch die fibrinolytische Aktivität und erniedrigt den Plasmafibrinogenspiegel. Infolgedessen wirkt Cortison bei einer Frakturheilung in aller Hinsicht negativ, sowohl auf die mechanische Resistenz des Knochens als auch auf die für die Knochenheilung wichtige Körperabwehr (2, 22).

3.1.3 Somatotrophes Hormon (Wachstumshormon) (STH)

SENK et. al. (1978) stellten bei Tierexperimenten fest, daß eine STH-Behandlung eine vermehrte, peripher von den Frakturenden beginnende Ossifikation (überwiegend über den Weg der desmalen Knochenbildung) sowie einen schnelleren Umbau des primären desmalen Kallus in trabekulären Knochen stimuliert. Bei Unterschenkelfrakturen wird die Kallusbildung beschleunigt. Außerdem wird die Kallusfestigkeit verbessert und die Kallusmassen im Frakturgebiet verringert (30).

Nach den Autoren ist dieses Ergebnis jedoch keine ausreichende Grundlage für den breiten klinischen Einsatz von Wachstumshormon zur Therapie schlecht heilender Frakturen (30).

3.1.4. Thyreokalzitonin

Knochenschmerzen, Skelettdeformitäten oder Spontanfrakturen werden häufig bei Morbus Paget (Osteodystrophia deformans) verursacht. Eine spontane bzw. traumatische Fraktur im Bereich einer Osteodystrophie hat sowohl nach konservativen als auch nach osteosynthetischer Versorgung der Fraktur die gleiche Konsolidationschance wie ein normaler Knochen (11).

Calcitonin wird in den parafollikulären Zellen der Schilddrüse, den sogenannten c-Zellen, gebildet. Calcitonin ist zusammen mit dem Parathormon für die Aufrechterhaltung der Calcium-Homöostase verantwortlich. Parathormon wird ausgeschüttet, wenn der Serum-Calcium-Spiegel unter den Normwert abfällt. Calcitonin dagegen senkt einen erhöhten Serum-Calcium-Spiegel.
Dieser Effekt wird dadurch hervorgerufen, daß Calcitonin die Knochenresorption durch Osteoklasten hemmt. Die Zahl der Osteoklasten nimmt ab. Außerdem scheidet die Niere unter dem Einfluß von Calcitonin vermehrt Calcium und Phosphat aus (42).

Nach langjährigen Versuchen, kommen die Autoren (11, 16, 40, 41, 42) zu dem Ergebnis, daß sich die Behandlung des M. Paget mit Calcitonin als wirksame Therapie erwiesen hat. Die Effektivität ergibt sich einmal aus der Abnahme der lokalen Beschwerden und aus der röntgenologisch nachweisbaren Verbesserung der Struktur der befallenen Skelettteile, zum anderen aus dem Rückgang der pathologischen

Erhöhung von alkalischer Serumphosphatase- und Hydroxyprolinausscheidung im Urin, häufig bis zur Normalisierung (11, 41). Die Knochenhistologie zeigt, daß der unter der Therapie gebildete Knochen wieder eine normale lamelläre Struktur aufweist (11, 16).

3.2. Fibrinstabilisierender Faktor Faktor XIII

BENFER und STURCK (1977) behaupten, daß durch die Applikation von Fibrinstabilisierendem Faktor XIII während des Frühstadiums die Knochenheilung wesentlich beeinflußt werden kann. Durch exogene Faktor XIII-Applikation wird die Fibrinkonzentration im Frakturhämatom erhöht (4). Andere Autoren (17) konnten keinen positiven Einfluß von Faktor XIII auf die Frakturheilung nachweisen (18).

3.3. Eiweiß

Posttraumatisch kommt es nach THORNTE et. al. (1944) zu einer Abnahme der Plasmaproteinkonzentration um 10 g/l, die bis zu 45 Tagen andauert (9). Dieser Eiweißverlust nach Traumen kann sowohl durch verstärkten Eiweißkatabolismus als auch durch Exsudation, anhaltende Blutungen, Erbrechen oder Diarrhoeen ausgelöst werden. Nach dem Frakturereignis kommt es zu einem Stickstoffverlust bis zu 25 g/die (13), wie sich durch die Messung der Stickstoffausscheidung im Urin nachweisen läßt. Hieraus können leicht Wundheilungsstörungen resultieren (12, 21).

Nach der Untersuchung von SCHARGUS et. al. (1978) trat nach vermehrter Eiweißgabe über 10 Wochen post op. eine Beschleunigung der Defektheilung ein. Eine deutliche Verzögerung der Knochenregeneration durch verminderte Proteinzufuhr wurde hingegen nicht beobachtet (9, 12, 13, 21, 34, 37).

3.4. Antiphlogistica

Entzündungshemmer scheinen die Frühphase der Fraktur, in der Frakturhämatom und posttraumatisches Ödem im Vordergrund stehen, günstig zu beeinflussen (2). Oxyphenbutazon erweist sich als wirksames Prophylaktikum der posttraumatischen sowie postoperativen Schwellung. Außerdem haben Diuretika eine signifikant abschwellende Wirkung gezeigt (2, 22).

Es ist aber in der Frühphase der Fraktur von Bedeutung, daß die Abschwellung weniger von Medikamenten als vielmehr von der konsequenten Hochlagerung in Verbindung mit Bewegungsübungen abhängt (2).
Schon in dieser Frühphase spielen demnach mechanische Faktoren in der Beeinflussung des posttraumatischen Geschehens eine wirksamere Rolle als Medikamente. Diese vermögen die physikalischen Maßnahmen nur zu unterstützen, keineswegs aber zu ersetzen (2).
Im Frakturgebiet entscheidet vor allem die Vaskularisation der Fragmente über die Schnelligkeit, mit der die Frakturlinie verschwindet. Die Vaskularisation der Fragmente stellt aber einen Faktor dar, der mit Medikamenten kaum zu beeinflussen ist (2).

3.5. Kollagenapplikation

BENFER und STRUCK (1972) haben die Förderung der Frakturheilung durch lokale Kollagenapplikation im Tierexperiment untersucht. Da die frühe Reparationsphase der Knochenbruchheilung in einer zunächst bindegewebigen Verspannung der Fragmente besteht und auf der Bildung von kollagenem Fasermaterial beruht, bieten die Autoren unter der Vorstellung einer lokalen Verwertung dem Gewebe im Bruchbereich per injektionem die löslichen Vorstufen dieses Fasermaterials an, das durch intravitale Anlagerungsorte für die Knochenmineralien und damit einer schnelleren Verfestigung dienen dürfte (5). Das Versuchsergebnis zeigte bei den behandelten Tieren eine signifikant höhere Festigkeit in der 3. und 4. Woche nach der Fraktur und röntgenologisch durchgebaute periostkallusarme Frakturen im Vergleich zu den Kontrolltieren (5).

3.6. Embryonalextrakt

UHER (1971) berichtete, daß tierexperimentell durch Embryonalextrakt-Applikation die Ausdehnung der Kallusfläche im Vergleich zur Kontrolle um die Hälfte verkleinert wird. Die spätere Phase der Frakturheilung ist dann durch einen ausgesprochen kleinen Kallus charakterisiert. Nach Anwendung der Embryonalextrakte setzte eine rasche Verkalkung durch die Beschleunigung des Mineralisationsprozesses und durch die Verknöcherung des Kallusgewebes ein (38).

Besonders erwähnenswert ist, daß bei den Versuchstieren im Gegensatz zur Kontrollgruppe das Verhältnis der Gefäßzahl je Flächeneinheit größer ist. Die verbesserte Durchblutung des Kallusgewebes der Versuchstiere dürfte eine primäre Ursache der schnelleren und festeren Frakturheilung sein (38).

Aufgrund der vielen exogenen Einflüsse auf die Frakturheilung erscheint es zweckmäßig, ein Modell zu erarbeiten, das eine quantitative Messung der Umbauvorgänge bei primärer und sekundärer Knochenbruchheilung ermöglicht.

4. Material und Methode

4.1. Versuchstiere

Als Versuchstiere wurden 170 vier Monate alte, im Durchschnitt 300 g schwere männliche Albinoratten vom Stamm Spraque-Dawley verwendet. Männliche Ratten wurden gewählt, um Beeinflussung durch Hormonschwankungen des Östrus zu vermeiden. Als Versuchstier diente die Ratte aus folgenden Gründen:

a. Es können in genügender Menge gleichartige Tiere (Inzuchtstamm) herangezogen werden.
b. Die Tibia der Ratte ist wie die menschliche Tibia nur teilweise von Muskulatur bedeckt. Der Zugang zur Tibia ist somit relativ einfach.
c. Die Haltung und Überwachung ist problemlos.

Die Tiere wurden für die Versuche in zehn Gruppen eingeteilt. Die ersten sieben Gruppen umfaßten je zwanzig Tiere, die drei letzten Gruppen je zehn Tiere. Während der Versuchsdauer hatten die Tiere freien Zugang zu Laborfutter (Atromin^{R}) und Wasser.

4.2. Methoden

4.2.1. Osteotomie

Für den operativen Eingriff wurden die Ratten mit Äther narkotisiert. Äther besitzt eine große Narkosebreite. Ein Atemstillstand tritt bei Überdosierung vor dem Herzstillstand auf, so daß nach Absetzen des Mittels Spontanatmung wieder einsetzt. Außerdem hemmt Äther die Reflextätigkeit stark, so daß man auf Muskelrelaxatantien verzichten kann (22, 35).

Unter sterilen Kautelen wurde bei der Hälfte der Tiere eine Teilosteotomie der rechten Tibia unmittelbar unter der Tuberositas tibiae, bei der anderen Hälfte an der gleichen Stelle eine totale Osteotomie durchgeführt.
Der Operationsablauf gestaltete sich wie folgt:

a. Hautdesinfektion mit Merfen^{R}
b. Incision längs der Tibiakante ca. 1 cm
c. Durchtrennung der Weichteile
d. Abdrängung der Muskulatur
e. Osteotomie (Teil- oder Totalosteotomie)
f. Einzelknopfnähte der Haut und der Weichteile durchgreifend mit monofilem atramatischem Nahtmaterial (Prolene^{R} 3,0)
g. Nachdesinfektion mit Merfen^{R}
h. Nobecutan^{R}-Sprühverband

Auf eine Fixierung der Fraktur wurde verzichtet.

Im Versuch zeigte sich, daß eine Ruhigstellung im Gipsverband bei der Ratte nicht möglich ist. Die Verbände wurden von den Tieren entfernt.

4.2.2. Osteoscan-Injektion

Bis zum 60. Tag post op wurden jeweils zehn Tiere beider Gruppen in fünftägigem Abstand den abschließenden Untersuchungen unterzogen.

Jedem Versuchstier wurde eine an Osteoscan^{R} gebundene ^{99m}Tc-NaCl-Lösung 0,1 ml bei einer Durchschnittsdosis von 0,347 mCi pro Tier (ca. 1 mCi/Kg) in eine Schwanzvene injiziert. Da die Halbwertzeit von ^{99m}Tc nur sechs Stunden beträgt, ist es nicht lagerungsfähig. Für die Beseitigung des Versuchsabfalles aber bleiben somit viele Probleme erspart. ^{99m}Tc wird als Tochterisotop vom Mutterisotop $^{99}_{42}$ Molybdän immer frisch gewonnen. Dieses Isotop besitzt eine Halbwertzeit von 2,78 Tagen. Mit Hilfe von Kochsalzlösung wird vom Mutterisotop ^{99m}Tc eluiert. ^{99m}Tc seinerseits strahlt Gamma-Quanten diskreter Energie (140keV) ab.

Die optimale Meßzeit liegt zwei bis vier Stunden post injektionem. Sie konnte für die Szintigraphie auch eingehalten werden. Für die Bohrlochmessung mußte die Halbwertzeit nach der Formel

$$I_o = I_t \times e^{\frac{\ln 2 \; t}{T_{1/2}}}$$

errechnet werden, da die Messung teilweise erst nach vier bis fünf Stunden vorgenommen wurde.

I_o = Anfangsintensität des Strahls bei Erstinjektion

I_t = Intensität des Strahls nach der Schwächung während der Zeit t

Drei Stunden post injectionem wurden die Tiere durch Ätherüberdosierung getötet. Die Untersuchungen erfolgten in einem den Strahlenschutzbedingungen entsprechendem abgeschlossenen Labor ("Heißes Labor").

4.2.3. Röntgen

Von allen Tieren wurde ein a.p. Röntgenbild angefertigt.

Röhrenspannung:	37 kv
Belichtungszeit:	0,003 sec
Anodenstromstärke:	3 mAs
Film-Fokus-Abstand:	1 m

Um die Größenveränderung zwischen Objekt und dem Röntgenfilm möglichst gering zu halten, lagen die Tiere bei der Aufnahme direkt auf der Schutzplatte des Films (Marke Agfa-Gevaert Savety D, Größe 17,6 x 23,6 cm). Das Aufnahmefeld betrug 10,5 cm x 14,5 cm. Im Röntgenbild entspricht damit die abgebildete Länge der Tibia annähernd der natürlichen Länge. Das Röntgenbild wurde speziell zur klinischen Beurteilung des Verlaufs der primären und sekundären Frakturheilung herangezogen.

4.2.4. Szintigraphie

Sie wurde mit einem beweglichen Detektor, der sog. Scanner-Szintigraphie, durchgeführt. Der Detektor besteht aus einem Szintilationskristall mit auswechselbarem, fokussiertem Vielloch-Kollimator. Er tastet Punkt für Punkt bzw. Zeile für Zeile die Aktivitätsverteilung ab.

Im Kristall werden die punktförmigen Gamma-Quanten registriert, anschließend verstärkt (10^6) und zur Impulsanalyse weitergeleitet (Abb.1). Je nach Impulsstärke wird die Aktivitätsstärke in Farben ausgedruckt, dabei bedeutet rote Anfärbung Impulsmaxima, türkise Färbung Impulsminima (23).

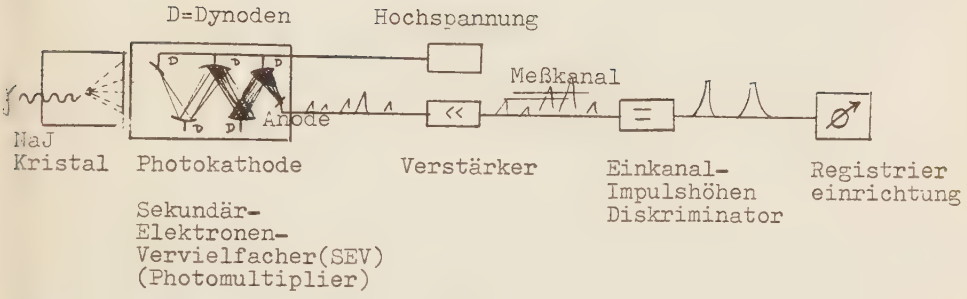


Abb. 1 Prinzipieller Aufbau eines Szintillationszählers. NaJ-Kristal und SEV bilden zusammen die Meßsonde. (Nach J.Lissner und O. Hug, Radiologie, Ferdinand Enke, Stuttgart 1975)

4.2.5. Freilegung des Knochens

Für die weiteren Untersuchungen mußten die Tibiae der Tiere isoliert werden.

Durch einen ventralen Schnitt an der Tibiakante wurden diese aus den sie umgebenden Weichteilen freipräpariert. Dann erfolgte die Abtrennung der Tibia im Kniegelenk und im oberen Sprunggelenk. Nachdem sowohl die linke als auch die rechte Tibia von der Muskulatur befreit waren, wurde jede einzeln in ein dafür vorgesehenes und registriertes Kunststoff-Reagenzröhrchen eingelegt. Die Reste des Tierkörpers wurden im "Heißen Labor" aus Strahlenschutzgründen zum Abklingen der Radioaktivität aufbewahrt.

4.2.6. Aktivitätsmessung im Bohrloch

Zur Aktivitätsmessung ist der Szintilations-Detektor mit seiner hohen Ansprechwahrscheinlichkeit geeignet. Das Prinzip eines Szintilationszählers ist in Abb. 2 dargestellt.

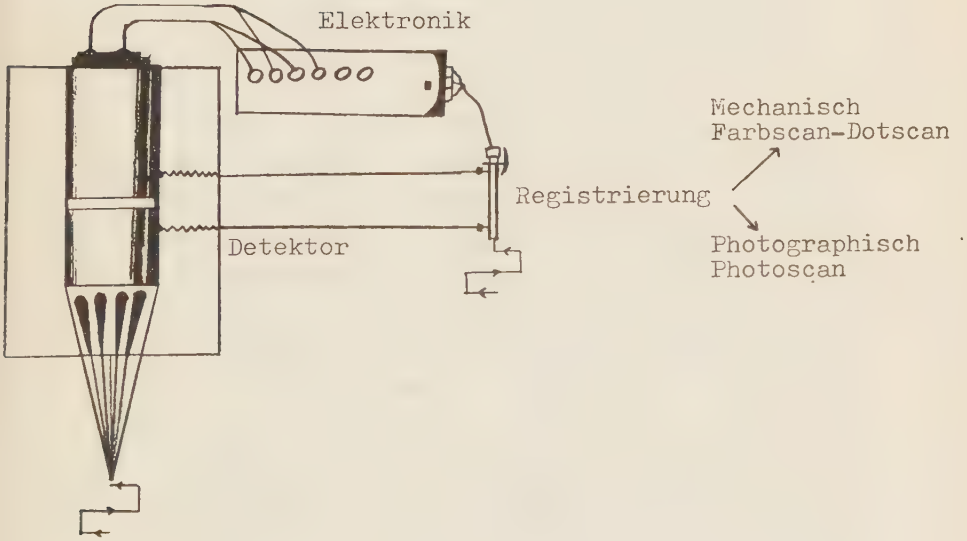


Abb. 2 Prinzip eines Szintilationszähler.
(Nach J. Lissner und O. Hug: Radiologie, Ferdinand Enke, Stuttgart, 1975)

Fehlerquellen können durch den sogenannten Nulleffekt entstehen. Unter dem Nulleffekt werden alle Impulse verstanden, die der Detektor liefert, ohne daß sie von der zu messenden Strahlung herrühren.
Die Hauptursachen des Nulleffektes sind:

a. Die natürliche Umgebungsstrahlung
b. Im Szintilationszähler werden auch ohne Strahlenabsorption entstehende minimale Impulse, die von spontanen Elektronenaustritten aus der Photokatode des Multipliers ausgelöst werden, registriert (23).

Auch bei Anwendung der Reagenzgläser muß man beachten, daß die unvermeidliche unterschiedliche Qualität der Gläser (Wandstärke) zur Verkleinerung oder Vergrößerung der Impulszahl führt. Es wurde festgestellt, daß bei einem Glas-Reagenzglas mehr Impulse als bei einem Kunststoff-Reagenzglas gelesen werden. Bei dem Versuch wurden nur Kunststoff-Reagenzgläser verwendet.

Die freipräparierten Knochen wurden innerhalb von zwei bis fünf Stunden zur Bohrlochmessung gebracht. Die operierte und die am Ausgang des SEV (Sekundär-Elektronen-Vervielfacher) entstehenden Ladungsimpulse sind der im Kristall absorbierten Energie proportional. Registriert wurde die Zählrate der ausgelösten Impulse durch die Meßzeit in Minuten oder in Sekunden (Imp./Min., Imp./Sec.). Die Zählrate ist unter konstant

gehaltenen Meßbedingungen proportional zur Aktivität des Nukleids, das die gemessene Strahlung aussendet. In diesem Fall war im Knochen eingelagertes ^{99m}Tc die Strahlungsquelle (23).

Da der radioaktive Zerfall einem Zerfallsgesetz folgt, wäre nur bei Zählung unendlich vieler Zerfallsakten zu erwarten, daß bei einer Wiederholungsmessung genau der identische Wert reproduziert wird. Das ist praktisch nicht möglich. Somit muß man statistische Schwankungen der Meßergebnisse bei Wiederholungsmessungen in Kauf nehmen, die um so größer werden, je kleiner die vermessene Impulszahl ist (23). Bei unserem Versuch wurde jede Messung dreimal wiederholt, bei jeweils einer Minute Meßzeit. Errechnet wurde der Mittelwert der drei Messungen. Nichtoperierte Tibia einer Ratte wurde immer unmittelbar hintereinander gemessen, so daß die Zeit von der Tötung bis zur Messung nur einen geringen Einfluß auf das Verhältnis der Impulszahl des operierten rechten Knochens zu der Impulszahl des nicht operierten linken Knochens hatte.

4.2.7. Bone-Mineral-Content-Messung

Bone-Mineral-Content (BMC) bedeutet Mineralsalzgehalt des Knochens. Die von CAMERON und SORENSEN (1963) entwickelte Methode erlaubt eine genaue Berechnung des Mineralsalzgehaltes eines Knochens in vivo und in vitro.

Durch langandauernde Inaktivität einer Extremität, in unserem Versuch die rechte hintere Extremität, kommt es zur Inaktivitätsosteoporose. Dies ist eine Form der Atrophie. Dabei kommt es zu einer Reduktion der an sich regelrecht mineralisierten Osteoidmatrix als Folge verminderter Osteoblasttätigkeit. Ob nach einer Fraktur eine mehr oder weniger starke Osteoporose aufgetreten ist, kann durch die Bestimmung des Knochenmineralgehaltes mit Hilfe von ^{125}J-Photonen-Absorbtionsmessung nachgewiesen werden (29).

Der Bone-Mineral-Analyzer besteht aus einem Computerteil und einem Meßteil. Letzterer läßt sich vereinfachend unterteilen in eine monochromatische Strahlungsquelle (^{125}J), von der eine durch einen Collimator gebündelte Strahlung ausgeht, und einen Szintilationsdetektor in Form eines Natriumjodidkristalls. Über einen Photomultiplier werden die Szintilationen als elektrische Impulse an den Computerteil weitergegeben und dort analysiert (s. Abb. 3).

Die Strahlungsquelle und der Detektor werden simultan und gleichsinnig fortbewegt, wobei sich der Knochen im Strahlengang befindet. Dabei wird eine vom Mineralgehalt und dem Durchmesser des Knochens abhängige Absorbtionskurve registriert (10, 29), (s. Abb. 4.)

Gemessen wurde sowohl die linke als auch die rechte frakturierte Tibia und zwar an den Grenzen vom mittleren Drittel zum distalen Drittel (ca. 1,3 cm bis 1,5 cm vom distalen Ende).

Da Wasser einen gleichen Strahlungskoeffizienten wie die den Knochen umgebenden Weichteile besitzt, wurden deshalb die vom Weichteilgewebe freipräparierten Knochen zur Messung des BMC in ein Wasserbecken gehängt. Die ermittelte Kurve zeigt nur noch die Absorbtion durch die Minerale mit konstanter Weichteildicke an.

Für die BMC-Bestimmung weist ^{125}J mehrere günstige physikalische Eigenschaften auf:

a. Monoenergetische Gamma-Strahlung (27,4 keV)
b. Die Halbwertzeit liegt bei 60 Tagen und verfälscht innerhalb einer Messung das Resultat nicht.

Die Schwächung durch das Meßverhältnis von Wasser zu Kalziumphosphat 1 : 6 gibt damit einen klar erkennbaren Kontrast.

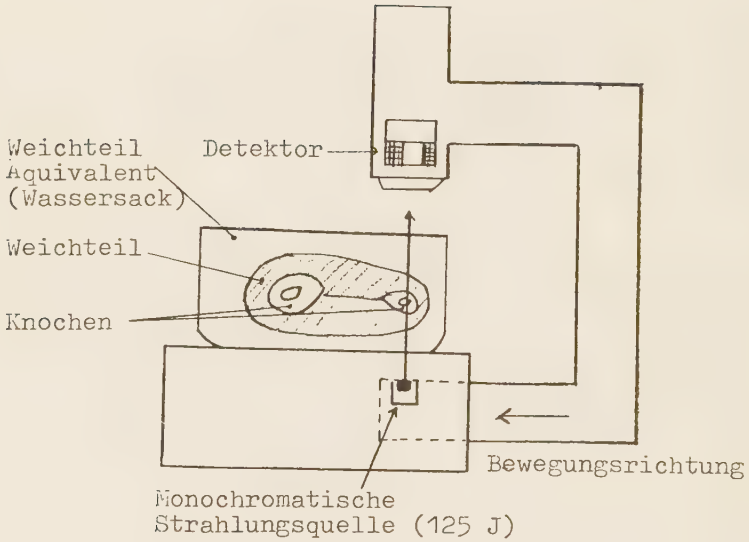


Abb. 3 Schematischer Querschnitt durch Meßgerät und Unterarm in Meßposition.
(Nach Roth und Mitarb, Röfo 121, 5, 1978)

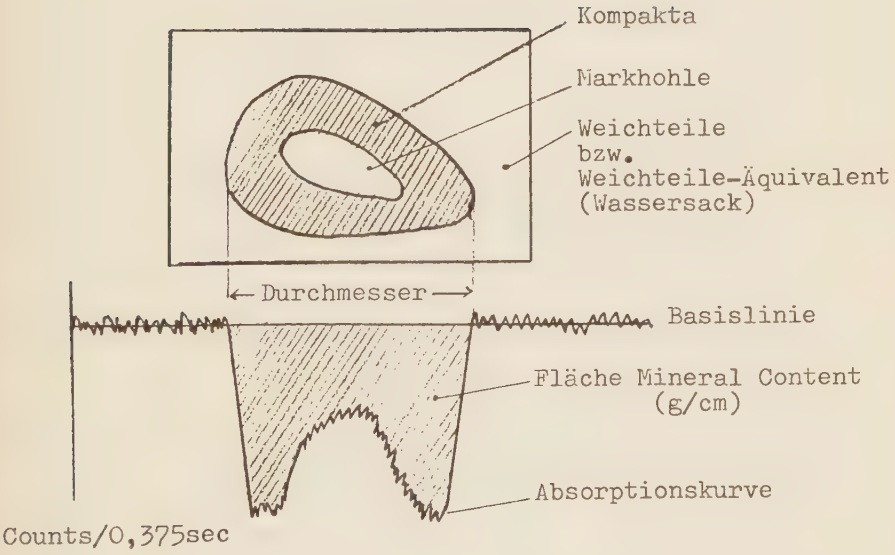


Abb. 4 Typische Absorptionskurve bei Messung eines Knochens mit umgebender Weichteilhülle. (Nach Roth und Mitarb, Röfo 121, 5, 1978)

Die Berechnung von BMC geschieht nach folgenden Formeln:

$$BMC = \frac{f \times F \times \text{Korrekturfaktor}}{\text{Breite der Kurve}} \quad (g/cm)$$

F = Fläche der Kurve
f = Faktor, der die in der Meßanordnung enthaltenen Bedingungen berücksichtigt,
wobei:

$$f = \frac{\text{E.Schr.} \times \text{Sq}}{20 \times \log e \times \text{Sp}}$$

E.Schr. = Empfindlichkeit des Schreibers
Sq = Geschwindigkeit der Quelle
Sp = Geschwindigkeit des Papiervorschubs

Die Fläche der Kurve wird mit einem Planmeter ermittelt. Die Breite der Kurve ergibt sich als Gerade zwischen halbem Anstieg und halbem Abfall der Kurve, gemessen zwischen Null-Linie und maximaler Absorbtion.

$$\text{Korrekturfaktor} = \frac{Dg}{Dt}$$

Dg = gemessene Dichte einer Standarddichte
Dt = tatsächliche Dichte des Standards

$$Dg = \frac{0{,}373 \times \text{Scanhöhe} \times 6}{20 \times \text{Standardhöhe} \times 0{,}4343}$$

4.2.8. Kallusdickenmessung

Die rechte Tibia wurde an der dicksten Stelle der Kallusbildung makroskopisch mit einer Schieblehre gemessen.

4.2.9. Statistik

Die einzelnen Meßwerte von der Bohrlochmessung, BMC, und Kallusdickenmessung wurden auf Signifikant mit Hilfe des t-Testes (Student-Test) berechnet.

$$S = \sqrt{\frac{\sum x_i^2 - (x)^2/n}{n - 1}}$$

wobei S = Standardabweichung

$$t = \frac{x_1 - x_2}{\sqrt{SAQ_1 + SAQ\ 2}} \qquad \sqrt{\frac{n_1\ n_2}{n_1+n_2} \quad (n_1 + n_2 - 2)}$$

wobei x_1 und x_2 die Mittelwerte, SAQ_1 und SAQ_2 die Summe der Abweichungsquadrate und n_1 die Beobachtungszahlen in beiden Stichproben bedeuten.

5. Ergebnisse

5.1. Röntgenuntersuchung

Durch die Röntgenuntersuchung kann man die primäre Knochenheilung ohne Kallusbildung von der sekundären Knochenbruchheilung mit sichtbarer Kallusbildung subjektiv unterscheiden. Auch der Verlauf der Frakturheilung ist gut durch das Röntgenbild bis zur vollzogenen Knochenbruchheilung zu beurteilen.

Wie die Röntgenbilder zeigen, besteht beim primären Heilungsvorgang keine sichtbare periostale Bindegewebebeteiligung, und am 20. Tag post op. ist der Frakturspalt mit knöcherner Substanz ausgefüllt. Am 30. Tag post op. kann die Knochenbruchheilung röntgenologisch als beendet betrachtet werden. Im Gegensatz dazu vollzieht sich bei der sekundären Frakturheilung der Heilungsprozeß durch periostale Kallusbildung. Diese setzt ober- und unterhalb der Fraktur an, so daß bei zum 20. Tag post op. der Frakturspalt noch genau zu sehen ist. Am 30. Tag post op. ist die Heilung noch nicht beendet, da die Strahlentransparenz des Frakturspaltgewebes nicht dem des Knochengewebes entspricht (Abb. 5,6,7).

Die Röntgenuntersuchung dient also lediglich als Kontrolle der primären Spalt- bzw. sekundären kallösen Knochenheilung. Bei der Spaltheilung zeigte sich eine zunehmende Verschattung des Osteotomiespaltes bis zum Verschwinden des Spaltes mit resultierender Sklerose des Defektes am 30. Tag post op. Die Sekundärheilung zeigte sich an einer zunehmenden Kallusbildung der frakturierten Tibia mit stärkster Ausbildung am 20. Tag post op. Die Kallusdicke blieb bis zum 60. Tag post op. relativ konstant. Eine zunehmende Durchbauung der Fraktur wurde erkennbar (Abb. 7).

Abb. 5 Röntgenbild einen Tag post op. Die keilförmige Frakturspalte ist gut an der rechten Tibia sichtbar

Abb. 6 Röntgenbild am 25.Tag post op. bei primärer Knochenbruchheilung.

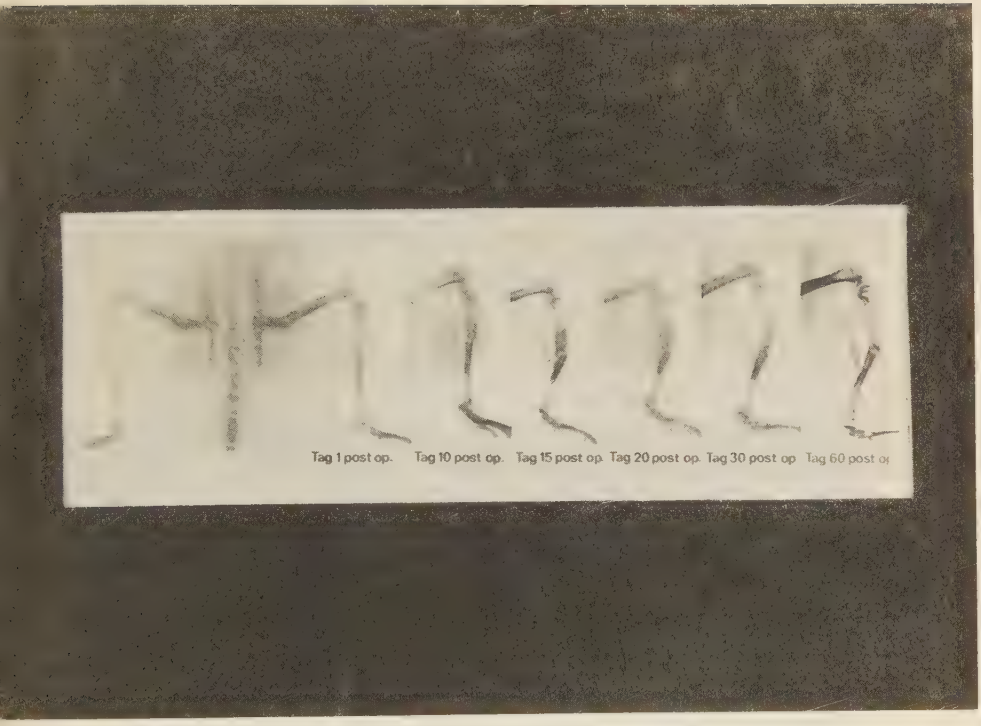


Abb. 7 Röntgenbildkontrolle bei sekundärer Knochenbruchheilung.

5.2. Szintigraphie

Bei der primären Frakturheilung sieht man im Szintigramm am ersten und fünften Tag post op. keinen wesentlichen Aktivitätsunterschied zwischen der linken und rechten Tibia. Am 10. Tag post op. wurden die Impulse der rechten Tibia im Verhältnis zur linken zunehmend dichter. Am 15. Tag post op. konnten die größten Unterschiede festgestellt werden. Ab dem 20. Tag post op. sahen wir keine wesentlichen Aktivitätsunterschiede mehr.

Im Gegensatz dazu zeigte sich bei der sekundären Frakturheilung schon ab dem 5. Tag post op. ein deutlicher Impulsdichte-Unterschied. Die rechte Tibia zeigte mehr Aktivität als die linke. Ab dem 10. Tag post op. stieg der Unterschied der Impulsdichte im Szintigramm zwischen der rechten und der linken Tibia noch deutlicher an. Bis zum 40. Tag post op. konnten wir denAktivitätsunterschied in der Szintigraphie zwischen linker und rechter Tibia noch objektivieren. Am 50. und 60. Tag post op. war die Aktivitätsdifferenz zwischen den beiden Tibiae

nicht mehr deutlich zu sehen.

Die über den beiden Tibiae gemessene Aktivität als Maß der Umbauvorgänge im heilenden Knochen zeigte eine deutliche Anreicherung in der frakturierten Stelle. Am 15. Tag post op. bei primärer und am 20. Tag post op. bei sekundärer Heilung zeigte die osteotomierte Tibia ein Maximum an Aktivität. In der Verlaufskontrolle normalisierte sich dieser Befund deutlich (Abb. 8 und 9).

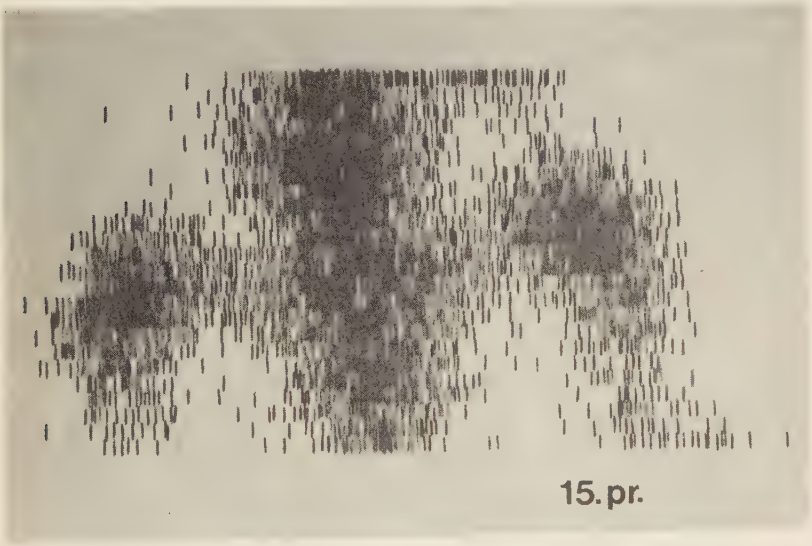


Abb. 8 Szintigramm bei primärer Frakturheilung am 15. Tag post op.

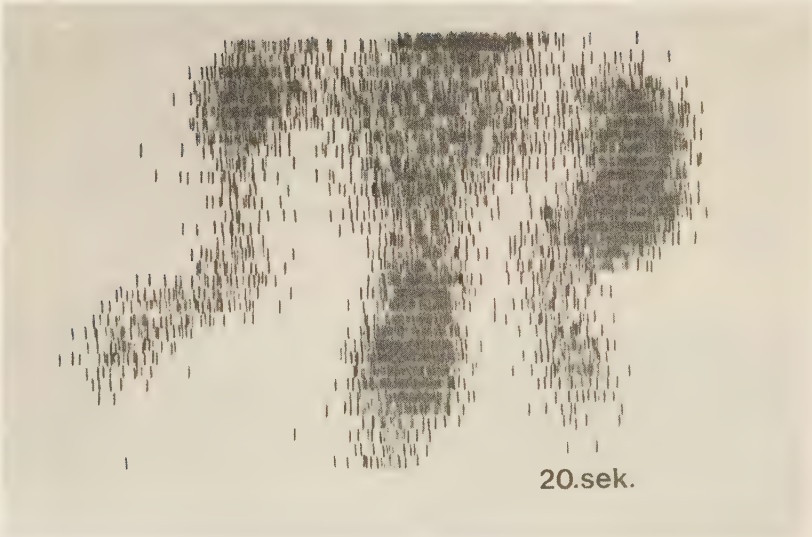


Abb. 9 Szintigramm bei sekundärer Frakturheilung am 20. Tag post op.

5.3. Bohrlochmessung

Bei der primären Frakturheilung strahlt die rechte operierte Tibia mehr Aktivität ab als die linke nicht frakturierte Tibia, wie man in der Szintigraphie sah. Das Verhältnis der Impulszahl in einer Minute am 1. und 5. Tag post op. ist 1,44 $\pm$ 0,67. Am 10. Tag post op. ist das Verhältnis des rechten und linken Impulses weiter gestiegen. Bis zum 15. Tag post op. erreicht das Impulszahlverhältnis rechts : links seinen maximalen Wert, nämlich 2,24 $\pm$ 1,14, das heißt, der Knochenstoffwechsel der rechten Tibia ist etwa doppelt so hoch wie der der linken Tibia. Das Verhältnis fällt aber ab dem 20. Tag post op. wieder ab und erreicht am 30. Tag post op. den Ausgangswert wie am 1. Tag post op.

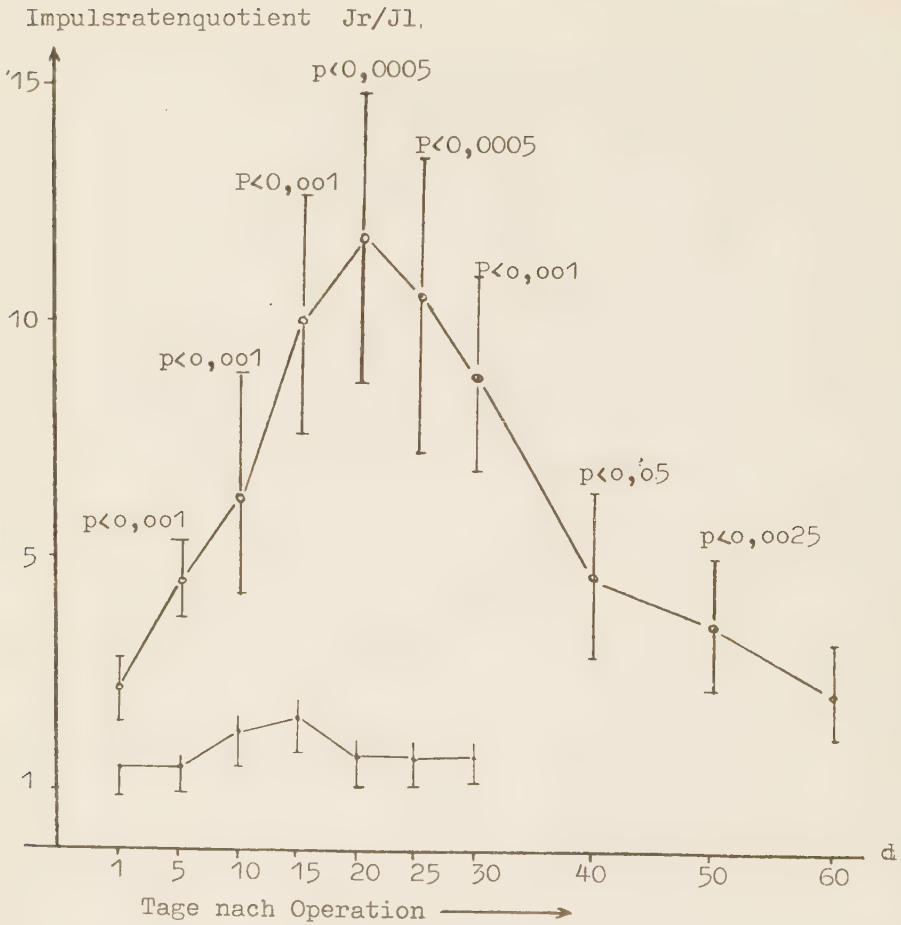
Im Gegensatz dazu steigt das Impulsverhältnis rechts zu links bei der sekundären Knochenbruchheilung schon am ersten Tag post op. Die operierte Tibia strahlt ca. dreifach stärkere Aktivität als die nicht operierte Tibia ab. Der Aktivitätsunterschied zwischen rechter und linker Tibia wurde in der weiteren Heilungsphase mit ca. 45 % noch mehr vergrößert, bis am 20. Tag post op. das Aktivitätsverhältnis seinen Höhepunkt mit folgenden Werten erreichte:
rechte Tibia zu linker Tibia = 12,34 $\pm$ 4,46.

Der Aktivitätsunterschied fällt jedoch ab dem 25. Tag post op. allmählich wieder ab. Am 60. Tag post op. enthält die rechte Tibia fast die gleiche Aktivität wie die linke Tibia.

Tab. 1:
Impulsratenquotienten (rechts/links) bei primärer und sekundärer Frakturheilung von frakturierten Ratten-Tibiae vom 1. bis 60. Tag post op.

	primär			sekundär		
Tag	n	x	s±	n	x	s ±
1	6	1,44	0,67	11	2,29	1,21
5	8	1,325	0,44	9	5,14	1,55
10	4	1,93	0,58	9	7,18	2,63
15	8	2,24	1,14	7	10,71	3,59
20	11	1,59	0,24	8	12,34	4,46
25	11	1,45	0,35	5	11,23	4,43
30	9	1,47	0,61	6	9,26	4,01
40				10	3,19	1,28
50				7	2,67	1,09
60				7	1,50	0,69

Die Bohrlochmessung der isolierten Knochen zeigte eine reproduzierbare und vergleichbare quantitative Aktivitätszunahme als Quotient der Meßwerte über beiden Tibiae. Bei primärer Knochenheilung lagen die Maxima am 15. Tag post op. ($J_R/J_L = 2,24 \pm 1,14$), bei sekundärer dagegen am 20. Tag post op. ($J_R/J_L = 12,34 \pm 4,46$).
Aufgrund der Aktivitätsabnahme konnte die primäre Knochenheilung am 20. Tag post op., die sekundäre Knochenheilung am 60. Tag post op. als abgeschlossen betrachtet werden (Abb. 10).



—•— primäre Frakturheilung

—o— sekundäre Frakturheilung

Abb. 10 Bohrlochaktivität bei primärer und sekundärer Knochenheilung von frakturierten Rattentibiae

5.4. Bone-Mineral-Content (BMC)

Das Verhältnis des rechten BMC zum linken BMC der Tibia zeigte vom 1. post op. bis zum 30. Tag post op. sowohl bei der primären als auch bei der sekundären Knochenbruchheilung fast immer konstante Werte von 1,003 ± 0,008 g/cm.

Tab. 2:
Das Verhältnis rechts zu links bei primärer und sekundärer Knochenheilung von Ratten-Tibiae vom 1. bis 30. Tag post op.

	primär			sekundär		
Tag	n	$\bar{x}$	s ±	n	x	s ±
1	6	0,933	0,099	10	0,965	0,123
5	8	0,823	0,187	9	0,846	0,219
10	4	0,928	0,161	9	1,145	0,251
15	8	0,919	0,112	7	1,106	0,267
20	11	0,961	0,172	8	1,039	0,187
25	11	1,080	0,215	5	1,049	0,119
30	9	0,993	0,138	6	1,139	0,206

5.5. Kallusdickenmessung

Bei primärer Frakturheilung wurde keine Veränderung der Tibiadicke an der Frakturstelle während des 30-tägigen Versuchs festgestellt. Dagegen zeigte sich bei der sekundären Heilung am 20. Tag post op. an der frakturierten Stelle eine signifikante ($p<0,0005$) Zunahme der Tibiadicke. Im weiteren Verlauf nahm der Tibiadurchmesser wieder ab und blieb bis zum 60. Tag post op. signifikant ($p<0,001$) größer als am ersten Tag post op.

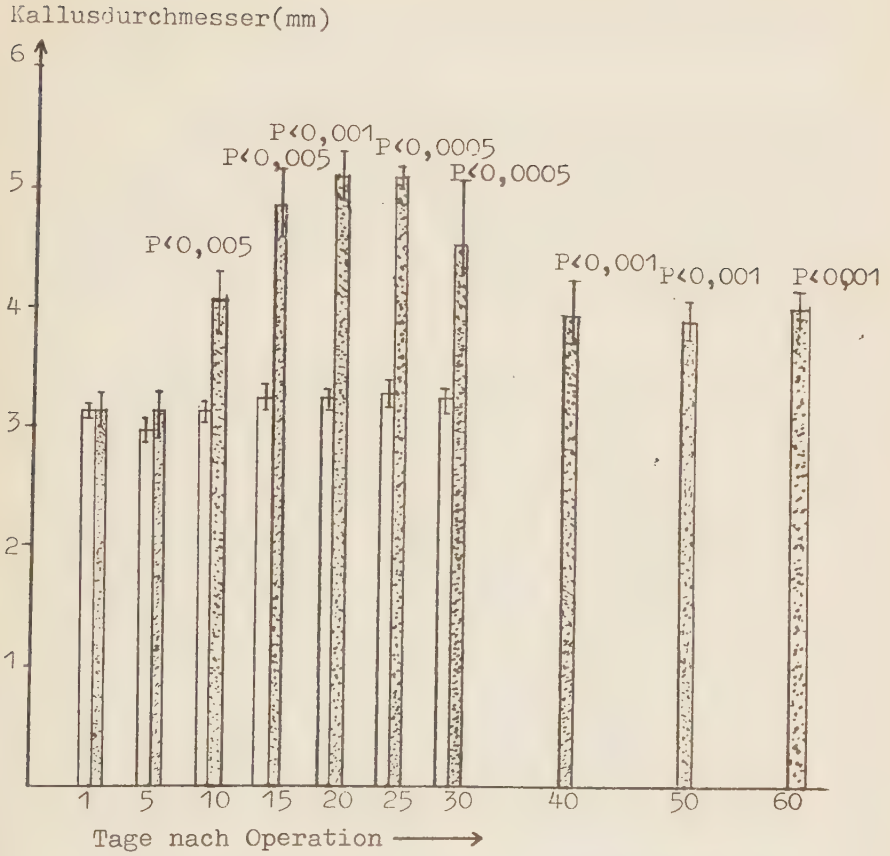


Abb. 11 Kallusdurchmesser von primär und sekundär heilenden Frakturen der Rattentibia

6. Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, ein einfaches reproduzierbares Modell zur Beobachtung der physiologischen Prozesse bei der Frakturheilung zu erarbeiten. Bisher waren meist halbquantitative Methoden verwendet worden (6, 14, 30, 31, 35).

Die Aktivitätsmessung im Bohrlochkristallzähler erscheint uns als eine reproduzierbare, quantitative Methode, die Knochenheilung zu studieren. Veränderungen in der Aktivitätszunahme, wie im Kurvenverlauf dargestellt, lassen Rückschlüsse auf die Wirkung verschiedener exogener Faktoren zu. Fehlerquellen können durch den sog. Nulleffekt entstehen. Der Nulleffekt kann aus der natürlichen Umgebungsstrahlung resultieren oder durch minimale Impulse ausgelöst werden, die von spontanen Elektronen aus der Photokatode des Multipliers austreten (23). Auch bei der Anwendung von Reagenzgläsern muß man beachten, daß die unvermeidlich unterschiedliche Qualität der Gläser (Wandstärke) die Impulszahl beeinflußt. Es wurde festgestellt, daß bei einem Kunststoff-Reagenzglas weniger Impulse gelesen werden als bei einem Glas-Reagenzglas.

Dagegen sind histologische, histochemische und autoradiographische Ergebnisse qualitativ und nur als solche zu interpretieren. Auf eine Röntgenuntersuchung und Szintigraphie als qualitative Methode sollte jedoch wegen ihrer Aussagekraft im Hinblick auf Mineralisierung

und Lokalisation aktiver Umbauvorgänge in unserer Untersuchung nicht verzichtet werden.

Eine "Bone-Mineral-Content" (BMC)-Verminderung findet nur bei einer Osteoporose statt. Als Ursache dafür kommen mehrere, oft zusammenwirkende Faktoren in Betracht:

a. langandauernde Ruhigstellung des Organs
b. unzureichende Kollagenbildung
c. allgemeine endokrine Störungen
d. Altersosteoporose

Eine BMC-Vermehrung könnte durch eine funktionelle Mehrbeanspruchung des Knochens oder durch eine krankhafte Sklerosierung bedingt sein (10, 29).
In unserem Fall kann man behaupten, daß unterhalb der Frakturstelle weder eine Osteoporose noch eine Sklerosierung stattgefunden hat.
Dies könnte durch folgende Tatsachen bedingt sein:

a. Die Tiere hatten das frakturierte Bein nicht völlig inaktiviert (auf eine Fixierung wurde verzichtet),
b. Die Tiere hatten aufgrund einer zu geringen Bewegungsfreiheit die beiden Beine inaktiviert.

Deshalb konnte bei dieser Untersuchung eine signifikante Veränderung nicht festgestellt werden. Außerdem erwies sich die Bestimmung des BMC wegen der geringen Größe der Ratten-Tibia ungeeignet. Aus diesem Grunde sollte dieses Modell an größeren Säugetieren erprobt werden.
Da entsprechende Ergebnisse in der Literatur nicht vorliegen, können unsere Untersuchungen mit anderen Modellen nicht verglichen werden. Ergebnisse dieser Arbeit sind von Bedeutung, da sie für die weitere Forschung der Beeinflussung der Knochenheilung durch Medikamente von großem Nutzen sein kann, weil sie leicht reproduzierbar ist und weiter ausgeführt werden kann, wie die Arbeiten unter Anwendung von Calcitonin (16) und Faktor XIII (18) gezeigt haben.

7. Zusammenfassung

Mit Hilfe von Röntgenaufnahmen, Szintigraphie, Kallusdickenmessung, Bohrlochkristallmessung und "Bone-Mineral-Content" (BMC)-Bestimmung wurden an Sprague-Dawley-Ratten die primäre und sekundäre Frakturheilung über einen Zeitraum von 30 bzw. 60 Tagen untersucht.

Durch die Röntgenuntersuchung kann man die primäre Knochenheilung ohne Kallusbildung von der sekundären Knochenbruchheilung mit sichtbarer Kallusbildung subjektiv unterscheiden. Auch der Verlauf der Frakturheilung ist gut durch das Röntgenbild bis zur vollzogenen Knochenbruchheilung zu beurteilen. Bei der Untersuchung dient das Röntgen also lediglich als Kontrolle der primären Spaltheilung bzw. sekundären kallösen Knochenheilung. Bei der Spaltheilung zeigte sich eine zunehmende Verschattung des Osteotomiespaltes bis zum Verschwinden des Spaltes mit resultierender Sklerose des Defektes am 30. Tag post op. Die Sekundärheilung zeigte sich an einer zunehmenden Kallusbildung der frakturierten Tibia mit stärkster Ausbildung am 20. Tag. Die Kallusdicke blieb bis zum 60. Tag post op. relativ konstant. Eine zunehmende Durchbauung der Fraktur wurde erkennbar.

Die über den beiden Tibiae gemessene Aktivität als Maß der Umbauvorgänge im heilenden Knochen zeigte in der Szintigraphie eine deutliche Anreicherung in der frakturierten Stelle. Am 15. Tag post op. bei primärer Heilung und am 20. Tag post op. bei sekundärer Heilung zeigte die osteotomierte Tibia ein Maximum an Aktivität. In der Verlaufskontrolle normalisierte sich dieser Befund deutlich. Bei der Kallusdickenmessung wurde bei primärer Frakturheilung keine Veränderung der Tibiadicke an der Frakturstelle während des 30tägigen Versuchs festgestellt. Dagegen zeigte sich bei der sekundären Heilung am 20. Tag post op. an der frakturierten Stelle eine signifikante ($p<0,0005$) Zunahme der Tibiadicke. Im weiteren Verlauf nahm der Tibiadurchmesser wieder ab und blieb bis zum 60. Tag post op. signifikant ($p<0,001$) größer als am ersten Tag post op.

Die Bohrlochmessung der isolierten Knochen zeigte eine reproduzierbare und vergleichbare quantitative Aktivitätszunahme als Quotient der Meßwerte über beide Tibiae. Bei primärer Knochenheilung lagen die Maxima am 15.Tag post op. $I_R/I_l = 2,24 \pm 1,14$, bei sekundärer dagegen am 20. Tag post op. $I_R/I_l = 12,34 \pm 4,46$.
Aufgrund der Aktivitätsabnahme konnte die primäre Knochenheilung am 20. Tag post op., die sekundäre am 60. Tag post op. als abgeschlossen betrachtet werden.

Das Verhältnis des rechten BMC (Osteoporose-Messung, Bone-Mineral-Content) zum linken BMC der Tibia zeigte vom ersten Tag post op. bis zum 30. Tag post op. sowohl bei der primären als auch bei der sekundären Knochenbruchheilung fast immer konstante Werte von $1{,}003 \pm 0{,}08\ g/cm^2$.

Während die primäre Knochenheilung nach 30 Tagen abgeschlossen ist, beträgt die Zeitspanne bei sekundärer Heilung 60 Tage. Hierbei erwies sich nur die Bohrlochkristallmessung als eine quantitative Methode. Die anderen Methoden dienten lediglich als qualitative Kontrollen. Mit Hilfe dieses Modells kann z. B. der Einfluß verschiedener Pharmaka auf die Frakturheilung quantitativ studiert werden.

8. Literatur

1. Allgöwer, M.:
Allgemeine und spezielle Chirurgie,
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
(1976)
2. Allgöwer, M., Segmüller, G.:
Zum Problem der medikamentösen Beeinflussung
der Knochenbruchheilung, Hefte Unfallheil-
kunde 91 (1967) 80.
3. Benfer, J.:
Experimentelle Beurteilung der Knochenbruch-
heilung, Inaugural-Diss. Köln (1971)
4. Benfer,J., Sturck, H.:
Factor XIII and Fracture Healing, Eur.Surg.
Res. 9, (1977), 217 - 223.
5. Benfer, J., Sturck, H.:
Förderung der Frakturheilung durch lokale
Kollagenapplikation, Dtsch. med. Wschr. 97
(1972), 532 - 524.
6. Benfer, J., Sturck, H.:
Experimental Studies on Fracture Healing,
Arch. Surg. 106 (1973), 838.
7. Bethge, J.F.J., Altenähr, E.:
Versuche zur Verkürzung der Frakturheilungs-
zeit, Langenbecks Arch. Chir. 321 (1968)
318 - 333.

8. Birzle, H., Bergleiter, R., Kuner, E.H.:
Traumatologische Röntgendiagnostik,
Thieme-Verlag, Stuttgart, (1972).
9. Browne, J.S.L., Schenker, V., Stevenson, J.A.:
Some Metabolik Aspects of Damage and
Convalescence, J. clin. Invest. 23 (1944),
932.
10. Cameron, I.R., Sorenson,S.:
Measurement of Bone Mineral in vivo.
An improved method, Science 142, (1963)
230.
11. Cottier, P., Bandi, W.,Aegler, C., Fleisch, H.:
Die Osteodystrophia deformans Paget,
Schweiz, med. Wschr. 22, (1975), 105.
12. Clark, A.H.:
The effect of diet on the healing wounds,
Bull. John. Hopk. 30, (1919), 338.
13. Cuthberson, D.F.:
Further observation on the disturbance
of metabolism caused by injury, with
particular reference to the distary re-
quirements of fracture cases, Brit. J. Surg.
23, (1936), 505.
14. Draenert, K., Rudigier, J.:
Histomorphologie des Knochen-Zement-
Kontaktes, Chir. 49, (1978), 276.
15. Eder, M., Gedigk, P.:
Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und
Pathologischen Anatomie, Springer-Verlag,
Berlin-Heidelberg-New York (1974),

16. Falter, E.W., Hellerer, O.,Aigner, R.,
Brückner, W. L.:
Experimentelle Untersuchungen des Einflusses
von Calcitonin auf die Knochenbruchbehandlung,
57. Tagung der Vereinigung der Bayerischen
Chirurgen, 17. - 19.7.80, München.
17. Hellerer, O., Brückner, W.L., Aigner, R.,
Westerburg, K.W. und Kleinschmidt, J.:
Modell zum Studium von Einflüssen auf die
Frakturheilung. Tierexperimentelle Unter-
suchungen, Langenbecks Arch. Chir. Suppl.
(1979), 189 - 192.
18. Hellerer, O., Brückner, W.L., Frey, K.W.,
Westerburg, K.W., Klessinger, U.:
Fracture Healing under Factor XIII.
Medication, Arch. Orthop. Traumat.Surg.
im Druck.
19. Jaworrky, Z.F., Lok, E.:
The Rate of osteoclastibone erusion in
Haversian remodeling sites of adult dog's,
rib, Calc. Tiss. Res. 10, (1972), 103.
20. Johner, R.:
Zur Knochenheilung in Abhängigkeit der
Defektgröße, Helv. chir. Acta 39 (1972), 409.
21. Koster, H., Kasman, L.P.:
Relation of serum protein to well healed
and to disrupted wounds, Arch.Surg. 45
(1942) 133 - 140.
22. Kuschinsky, G., Lüllmann, H.:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie,
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, (1974).

23. Lissner, J., Hug, O.:
Radiologie, Ferdinand Enke, Stuttgart (1975).
24. Perschin, G.G., Lawrischewa, G.I.:
Besonderheit der Reparationsregeneration des Knochens unter der Wirkung von Anabolika, Beitr. Orthop. 16, (1969), 524 - 528.
25. Perren, S.M., Boitzy, A.:
Cellular Differentation and Bone Biomechanics during the Consolidation of a Fracture, Anat. Chir. 1 (1978), 13.
26. Rassow, J., Börner, W., Eipper, H.H., Gebhardt, M., Heuck, F., Hudepohl, G., Moll, E., Zwicker, H.:
Radiologische Mineralgehaltbestimmung im Knochen in vivo. Fortschr. Röntg. 121 (1974) 77 - 86.
27. Rassow, J.:
Systematische Fehler bei der radiologischen Mineralgehaltbestimmung im Knochen, Fortschr. Röntg., 121, (1974), 90 - 99.
28. Ringe, J.D., Rehpennig, W., Kuhlencordt, F.:
Physiologische Änderung des Mineralgehaltes von Radius und Ulna in Abhängigkeit von Lebensalter und Geschlecht, Fortschr. Röntg. 126 (1977), 376 - 280.
29. Roth, A.V., Ringe, J.D., Kruse, H.P., Kuhlencordt, F.:
Bestimmung des Knochenmineralgehaltes durch ^{125}J-Phosphatabsorbtionsmessung bei Gesunden, Röfo 121,5 (1974), 597.

30. Senk, G., Peters, H., Zilkens, K.W., Berbenzer, J.E., von Wersch, I.:
Tierexperimentelle Untersuchungen über die Beeinflußbarkeit der Knochenbruchheilung durch Wachstumshormone (STH)
Langenbecks Arch. Chir. Supp. (1974), 243 - 246.

31. Schenk,R.:
Die Histologie der primären Knochenheilung im Lichte neuer Konzeption über den Knochenumbau. Unfallheilkunde 81 (1978), 219 - 227.

32. Schenk, R., Willenegger, H.:
Morphologicae findings in primary fracture healing, Symp. Biol. Hung. 7, (1977).

33. Schenk, R., Willenegger, H.:
Zur Histologie der primären Knochenheilung Modifikationen und Grenzen der Spaltheilung in Abhängigkeit der Spaltgröße,
Unfallheilkunde 80 (1977), 155.

34. Schargus, G., Schröder, F. Herreiner, E.:
Histologische Untersuchung der Knochendefektheilung unter dem Einfluß verschiedener eiweißhaltiger Kost, Würzburg, Unfallheilkunde 81, (1978), 155.

35. Stöcker, L.:
Narkose, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart. (1974).

36. Thurn, P., Büchler, E.:
Einführung in die Röntgendiagnostik.
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, (1977).

37. Thornton, jr., Adams, T.F., Schafer, P.W.:
Hypoproteinämie in Thoracic surgery.
A clinical study. Surg. Gynec. Obstet 79
(1944), 368.
38. Uher, J.:
Tierexperimentelle Untersuchung über die
Beschleunigung der Frakturheilung durch
Embryonalextrakte, Zschr. inn.Med. 26,
(1971).
39. Zwicker, H., Gebhardt, M.:
Systematische Fehler bei der Bestimmung
des Knochenmineraläquivalents durch
Absorbtionsmessung monochromatischer
Strahlen, Fortschr. Röntg. 121, 1, (1974),87 -89.
40. Ziegler, R.:
Zur Therapie mit Calcitonin.Dtsch. med.
Wschr. 103,(1978), 1860 - 1863.
41. Ziegler, R.:
Die Behandlung der Osteodystrophia deformans
Paget mit Calcitonin. Internist 16
(1975), 374 - 379.
42. Ziegler, R.:
Calcitonin. Thieme-Verlag, Stuttgart, (1974).

Lebenslauf

Am 6.3.1949 wurde ich als 2. Sohn der Eheleute Liem Hauw Khing und Tjong Mei Tjoe, in Pasuruan/ Indonesien geboren. Gemäß meiner chinesischen Abstammung hatte ich den chinesischen Geburtsnamen Liem Yoe Liang. Nach der Einbürgerung in Indonesien nahm ich den Namen Frans Limabudi Kusuma an. 1969 beendete ich das Gymnasium in Surabaya mit dem Abitur. Im April 1970 kam ich nach Deutschland. Nach 4 monatigem Erlernen der deutschen Sprache im Goethe-Institut in Prien am Chiemsee, bestand ich die Aufnahmeprüfung für das Studien-Kolleg an der Ludwig-Maximilian-Universität München. Nach der Abschlußprüfung im August 1971 konnte ich mein Physik Studium im WS 71/72 an der LMU - München anfangen. Der Studium-wechsel zur Humanmedizin erfolgte im SS 72. Im Mai 1979 beendete ich das Studium mit dem Staatsexamen. Seit August 1979 bin ich als Assistenzarzt für Hals-Nasen-Ohren Heilkunde im Klinikum Wuppertal (Chefarzt Prof.Dr.G. Lange) tätig.